

Синтез и особенности фрагментации под действием электронного удара арилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот.

Шетнев А.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В.

Ярославский государственный технический университет. 150023, г. Ярославль,
Московский проспект, д.88, тел. 8(4852) 48-00-75; 89108230230. E-mail: shetnevaa@ystu.ru

Исследована реакция алкилирования бензола циклогексан-1,2-дикарбоновыми кислотами различного строения. Найдены особенности фрагментации полученных арилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот под действием ЭУ 70 эВ.

Введение

Двуядерные арилциклогександикарбоновые кислоты (ДАК) в настоящее время находят применение в качестве прекурсоров мономеров для полиимидов специального назначения, в синтезе лекарственных препаратов. Конформационная подвижность и ряд особенностей пространственного строения циклоалифатического фрагмента делают данные кислоты удобными моделями для изучения эффекта сопровождения (*chaperon effect*) в реакциях электрофильного замещения в ароматическом ядре.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе исследован один из методов синтеза ДАК, основанный на реакции алкилирования ароматических субстратов ненасыщенными дикарбоновыми кислотами (схема 1).

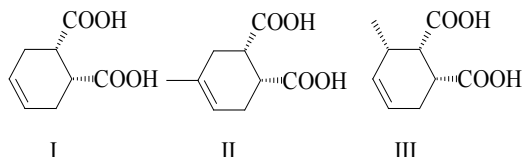
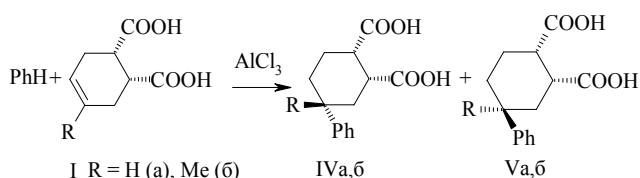


Схема 1

Известно, что реакция алкилирования ароматических соединений по Фриделю-Крафтсу в своем классическом варианте идет с низкой регио- и стереоселективностью. Однако, при выборе симметричных субстратов: бензола, *n*-ксилола или пространственно затрудненного *трет*-бутилбензола, арилирование I и II идет региоселективно, причем арильная группа (в случае кислоты II) вступает в геминальное положение к метильной (схема 2).



Наличие метильного заместителя в кислоте оказывает влияние и на стереоселективность реакции алкилирования. Взаимодействие кислоты Ia с бензолом приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров IVa и Va в соотношении 18/82 при 87 %-ном выходе, в то время как реакция кислоты Ib с бензолом в аналогичных условиях дает 82 %-ный выход смеси

изомеров IVb и Vb в соотношении 50/50. При этом строение арильного заместителя, температура и время реакции не оказывает существенного влияния на соотношение образующихся диастереомеров.

Иная картина возникает при алкилировании бензола кислотой III. В этом случае в реакционной смеси были обнаружены 4 изомера с одинаковой молекулярной массой в соотношении VI : VII : VIII+IX = 62 : 30 : 8 (схема 3).

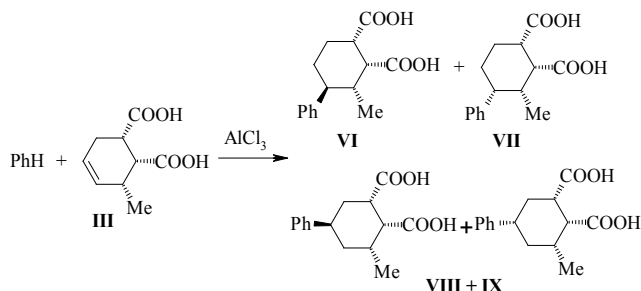


Схема 3

Как и в случае кислоты II, арилирование III проходит с **меньшей** стереоселективностью по сравнению с 4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислотой I, что, вероятно, связано с большей устойчивостью сигма комплексов с аксиальным расположением фенильной группы, приводящим к *цис*-изомерам IV и VII [1].

Строение синтезированных кислот Va, VIb, VIa, VI доказано с использованием методов двумерной ¹H ЯМР спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

Исследованы особенности дефрагментации синтезированных метиловых эфиров 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот с относительной конфигурацией 1r*2r*4r*, 1r*2s*4r*, 1r*2s*4s* под действием электронного удара 70эВ.

В табл. 1 приведены интенсивности ионных токов, возникающих в результате фрагментации МИ метиловых эфиров дикарбоновых кислот, соответствующих структурам IV-VII, а также 1R*, 2S* циклогексан-1,2-дикарбоновой (пример №1) и 1R*, 2R*-4- циклогексен-1,2-дикарбоновой (пример №2) кислотам.

Основные направления распада молекулярных ионов (МИ) алициклических диэфиров заключаются в последовательной потере частиц с ММ 32, 28, 32, 28, а также отщеплением частиц массой 31 и 59.

Табл. 1. Интенсивности ионных токов частиц M^{+} - m/z , образующихся при распаде МИ метиловых эфиров дикарбоновых кислот под действием электронного удара 70 эВ

№	M^{+} - m/z	0	31	32	47	59	60	62	63	64	65	74	75	77	91	119	120
	Структура	I, %															
1	1R*, 2S*	< 1	31	33	-	14	89	-	-	-	-	-	4	6	27	100	23
2	1R*, 2R*	< 1	20	18	-	52	12	-	-	-	-	-	5	-	12	100	30
3	1R*, 2R*, 4R*-IVa	44	16	74	-	15	100	-	-	-	-	-	-	-	0,5	3	21
4	1R*, 2S*, 4S*-IVa	100	13	64	-	7	48	0,4	3	7	-	2	-	-	2	3	11
5	1R*, 2S*, 4R*-Va	35	20	100	-	9	66	-	0,3	0,3	0,3	-	-	-	0	21	0,7
6	1R*, 2S*, 4S*-IVb	29	11	18	36	4	24	3	18	21	-	-	50	-	24	50	15
7	1R*, 2S*, 4R*-Vb	18	25	38	20	8	47	0,4	2	13	-	-	35	-	23	60	25
8	1R*, 2S*, 3R*, 4S*- VII	4	10	20	-	4	28	2	0,2	сл.	-	-	1	-	5	39	100
9	1R*, 2S*, 3R*, 4R*- VIII	16	19	30	-	9	59	сл	-	2	-	-	4	-	10	100	79

Наибольшую интенсивность имеют ионы, возникающие в результате отрыва от МИ метилового спирта (M^{+} - 32) и метоксид радикала (M^{+} - 31), а также ионов, образующихся в результате отщепления обеих сложноэфирных групп. Последним соответствуют аллильные карбокатионы (M^{+} - 119) и катион-радикалы (M^{+} -120).

Для МИ метиловых эфиров циклогександикарбоновых кислот в масс-спектрах характерна относительно малая интенсивность <10%. Однако, введение арильного заместителя в молекулу эфира дикарбоновых кислот значительно повышает интенсивность МИ, причем, в некоторых случаях (пример 4), до 100%. Интересно отметить, что более термодинамически стабильные 1R*, 2S*, 4R* диастереомеры ДАК (примеры №5, 7) дают менее интенсивные ионы по сравнению с 1R*, 2S*, 4S* изомерами (примеры № 4, 6). О возможных причинах наблюдаемых явлений можно судить, принимая во внимание строение МИ *цис*, *цис* изомеров (№4 и 6), стабилизация которых возможна за счет электростатического взаимодействия сложноэфирных групп и бензольного кольца. В случае стереомеров 8 и 9 данная закономерность не соблюдается, вероятно, из-за стерических затруднений, которые вносит метильная группа при С3 атоме циклогексанового кольца, находящемся в R конфигурации (*цис*, *цис*, *цис* изомер).

Наличие алкильных заместителей в эфирах циклогександикарбоновых кислот можно обнаружить, анализируя ионные токи осколков МИ с соотношением $m/z < M^{+}$ -120. Отрыв алкильных радикалов под действием ЭУ происходит только после удаления сложноэфирных групп.

Однако, ионы, характерные для отрыва метильного радикала в ходе фрагментации сложноэфирных групп, можно наблюдать в масс-

спектрах ряда эфиров ДАК (примеры 6-9). У эфиров, содержащих метильную группу при С4 атоме циклогексанового кольца в геминальном положении к фенильной (примеры 6,7) фиксировались интенсивные токи ионов с соотношением $m/z = M^{+}$ -47, M^{+} -75, отсутствующие в спектрах других ДАК.

Характерные различия распада можно выявить и в масс-спектрах эфиров ДАК с различной относительной конфигурацией хиральных атомов в циклогексановом кольце (схема 4).

Например, сравнивая поведение изомерных пар №4 и №5, №6 и №7 под действием ЭУ, для соединений №4 и №6 наблюдается наличие интенсивных сигналов M^{+} -63 и M^{+} -64, практически отсутствующие у №5 и №7. Такое различие в направлениях фрагментации должно быть обусловлено особенностями строения.

И действительно, соединения в 1*R, 2*S, 4*S конфигурации (№ 5, 7) характеризуются наиболее близким пространственным расположением фенильной и карбоксильной групп, которое не

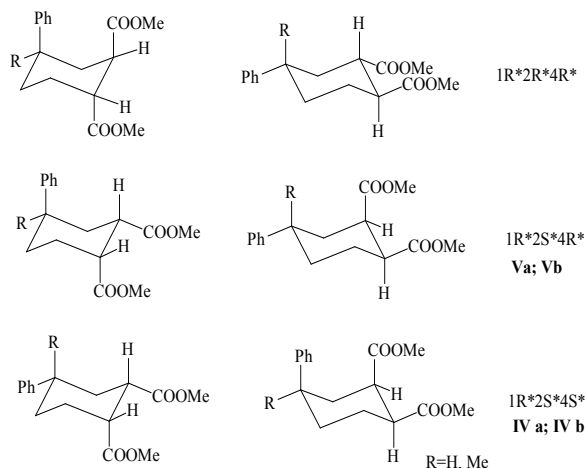


Схема 4

исключает их взаимодействия (Схема 4).

Образованию осколочных ионов M^{+-} - 63 и M^{+-} - 64 могут соответствовать комбинации распада: M^{+-} - $CH_3O\cdot$ - $\cdot CH_3$ - $\cdot OH$ и M^{+-} - CH_3OH - $\cdot CH_3$ - $\cdot OH$, предположительно идущие через образование ангидридного катион-радикала.

Известно, что для диэфира №3 с разноплоскостным расположением сложноэфирных групп ($1R^*2R^*4R^*$) образование циклического "ангидридного" интермедиата маловероятно ввиду возможных торсионных напряжений. В подтверждение этому, в масс-спектре №3 отсутствуют ионы $m/z = M^{+-}$ - 47, M^{+-} - 63, M^{+-} - 64, M^{+-} - 75.

Исходя из сказанного выше, можно утверждать, что образование ионов $m/z = M^{+-}$ - 63, M^{+-} - 64 не является следствием внутримолекулярного ацилирования бензольного кольца метоксикарбонильной группой, а происходит в результате взаимодействия фенильной группы с ангидридным циклом. Причем последнее становится возможным, только в случае сближенного копланарно-аксиального расположения обеих группировок, реализуемом в диастереомерах $1^*R^*2^*S^*4^*S$ конфигурации.

Экспериментальная часть.

Идентификацию синтезированных соединений проводили с использованием методов ЯМР спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

Спектры ЯМР 1H записывали на приборах Bruker MSL 300 и Bruker DRX 500. Образец готовили в виде 5 % ного раствора в $DMCO D_6$.

Спектры электронной ионизации записывали на приборе GC/MS Perkin-Elmer «Clarus 500». Масс-спектрометр — квадрупольный, энергия ионизации 70 эВ, температура источника ионизации 180 °С, частота сканирования — 5 с⁻¹, диапазон масс — 30 - 500 Да. Калибровка масс-спектрометра проводилась по перфтортрибутиламину. Колонка газового хроматографа — капиллярная Elite 5MS, длина 30 метров, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 м.

Получение 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот.

В колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и мешалкой, помещали 83,0 г (0,63 моль) хлористого алюминия и 450 мл (396 г, 5,29 моль) бензола нагревали до 40 °С и постепенно прибавляли 42 г (0,25 моль) 4-циклогексен-1,2-дикарбоновых кислот. Реакционную смесь выдерживали в течение 5 ч при 40-50 °С. Затем РС охлаждали и приливали 1100 см³ 3,5 %-ной соляной кислоты. От неорганических примесей кислоты очищали переосаждением с использованием 10 %-ного раствора соды.

Выход смеси ($1R^*,2S^*,4R^*$) (Va) - и ($1R^*,2S^*,4S^*$) (IVa) - 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот составил 82 %

Выход смеси ($1R^*,2S^*,4R^*$) (Vb) и ($1R^*,2S^*,4S^*$) (IVb) 4-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот -96 %

Выход смеси 3-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот 78 %

Получение ($1R^*,2S^*,4R^*$)-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты (Va)

Получали перекристаллизацией смеси ФЦДК из водной уксусной кислоты []. Т. пл. = 173-176 °С.

ИК, см⁻¹: 2520 (OH); 1680 (C=O); 1250 (C-O); 930 (OH).

ЯМР 1H , δ м.д., (J , Гц): 1,4 (1H, м); 1,7 (2H, м); 2,0 (2H, м); 2,2 (1H, м); 2,6 (1H, м); 3,1 (1H, м); 3,4 (1H, м); 7,16-7,20 (1H, тт, $J=2,5$); 7,34-7,36 (4H, м); 12,1 (2H, с).

Разделение смеси ($1R^*,2S^*,4R^*$)- и ($1R^*,2S^*,4S^*$)-4-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот.

Смесь диастереомеров нагревали до кипения в 60 %-ной водном растворе уксусной кислоты, исходя из расчета на 20 г смеси кислот - 70-100 см³ растворителя. После фильтрования и охлаждения раствора до 20 °С колбу со смесью выдерживают в течение 1 ч. Выпавший ($1R^*,2S^*,4R^*$)-изомер отфильтровывали, промывая на фильтре 50 %-ным водным раствором уксусной кислоты. Для полного удаления примеси ($1R^*,2S^*,4S^*$)-изомера процедуру перекристаллизации повторяли. Выход ($1R^*,2S^*,4R^*$)-4-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты (Vb) 99,9 % - ной чистоты составляет 9,1 г - 45 %.

1H ЯМР, δ м.д.; (J (Гц): 1,10 (3H, с); 1,37 (1H, т, $J=12,5$), 1,48 (1H, т, $J=12,5$); 1,96-1,99 (2H, м); 2,17 (2H, д, $J=12,5$); 2,28 (2H, д, $J=12$); 2,84-2,85 (2H, м); 7,18 (1H, тт, $J=2,5$); 7,34-7,36 (4H, м); 12,13 (2H, с). Т. пл. 185-190 °С (разл.)

Из фильтрата, оставшегося после первой перекристаллизации через сутки выпадал ($1R^*,2S^*,4S^*$)-изомер. Осадок фильтровали, промывая на фильтре 50 %-ной уксусной кислотой и перекристаллизовывали. Выход (IVb) ($1R^*,2S^*,4S^*$)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты - 6,3г -32 %

1H ЯМР, δ м.д.; (J (Гц): 1,23 (3H, с); 1,52 (1H, т, $J=11,8$), 1,66 (1H, д, $J=6,8$); 1,96-1,99 (2H, м); 2,01-2,04 (2H, м); 2,11 (1H, т, $J=12,5$); 2,72-2,76 (2H, м); 3,04 (1H, с) 7,17 (1H, т, $J=7,3$); 7,31 (1H, т, $J=7,8$) 7,37 (1H, т, $J=7,3$); 7,38 (1H, д, $J=1,4$); 12,11 (2H, с). Т. пл. 174-180 °С (разл.)

Получение ($1R^*,2S^*,3R^*,4R^*$)-3-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты (VI).

Получали двукратной перекристаллизацией смеси 3-метил-4-фенил-циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот ФЦДК из 60%-ной водной уксусной кислоты. Выход 33%. Т. пл. 167-170 °С.

1H ЯМР, δ м.д.; (J (Гц): 1,00 (3H, д, $J=3,5$); 1,73-1,78 (1H, м); 1,81-1,86 (1H, м); 1,91 (1H, с); 2,77-2,78 (1H, м); 3,07 (1H, с); 7,16-7,20 (1H, м); 7,33-7,29 (4H, м); 12,11 (2H, с).